

Patent Plaques

## JP7048254A2: FORMULATION FOR PREVENTING EMESIS AND TREATING SEXUAL DYSFUNCTION CONTAINING TETRAHYDROBENZ(CD)INDOLE-6-CARBOXAMIDE AS ACTIVE INGREDIENT

[No Image](#) | [View INPADOC only](#)

Country: **JP** Japan  
Kind:  
Inventor(s): **FOREMAN MARK MORTENSEN  
LEANDER J DAVID**  
Applicant(s): **ELI LILLY & CO**  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)  
Issued/Filed Dates: **Feb. 21, 1995 / June 9, 1994**  
Application Number: **JP1994000127646**  
IPC Class: **A61K 31/40; A61K 31/40; C07D 209/90;**  
Priority Number (s): June 10, 1993 **US1993000075198**  
Abstract:

**Purpose:** To obtain the subject pharmaceutical formulation containing tetrahydrobenz[cd]indole-6-carboxamides as an active ingredient, preventing emesis of a mammal, effective for treatment of sexual dysfunction, hardly causing a side effect, and providing a high safety to a user.  
**Constitution:** The objective a formulation for preventing emesis and treating sexual dysfunction is obtained by using a compound of the formula (R1 is H, a 1-4C alkyl or an aryl; R2 is H, a 1-4C alkyl or an aryl), e.g. (±)-4- dipropylamino-1,3,4,5-tetrahydrobenz [cd]indole-6-carboxamide or a pharmaceutically acceptable acid-addition salt thereof as an active ingredient, adding one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or vehicles thereto, and forming the obtained composition into a medical form such as a tablet, a pill, a powder, a troche, a sachet, a cachet, an elixir, a suspension, an emulsion, a solution, a syrup, an aerosol, an ointment, a gelatin capsule, a suppository, an injection, etc.  
COPYRIGHT: (C)1995,JPO

**Preventing emesis and treating sexual dysfunction using tetrahydrobenz CD indole-6-carboxamides.**Patent Number: ☐ EP0633023, A3Publication  
date: 1995-01-11

Inventor(s): FOREMAN MARK MORTENSEN (US); LEANDER J DAVID (US)

Applicant(s): LILLY CO ELI (US)

Requested  
Patent: ☐ JP7048254Application  
Number: EP19940304103 19940607Priority Number  
(s): US19930075198 19930610IPC  
Classification: A61K31/40EC  
Classification: A61K31/40Equivalents: AU6460794, AU677317, CA2125088, CN1072932B, CN1100634, CN1342457,  
☐ CZ285829, CZ9401354, HU71464, IL109872, NO20015806, NO308693B, NO942143,  
NO991551, NO993461, NZ260667, NZ314570, RU2154476, ZA9403862

---

**Abstract**

---

The present invention provides methods of preventing emesis and treating sexual dysfunction in mammals utilizing certain tetrahydrobenz[cd]indoles. The invention further provides pharmaceutical formulations suitable for use in such methods.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48254

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A C P	9454-4C		
	A C V	9454-4C		
// C 0 7 D 209/90		9284-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平6-127646	(71) 出願人	590005922 イーライ・リリー・アンド・カンパニー ELI LILLY AND COMPANY アメリカ合衆国46285インディアナ州イン ディアナポリス市、リリー・コーポレイ ト・センター (番地の表示なし)
(22) 出願日	平成6年(1994)6月9日	(72) 発明者	マーク・モーテンセン・フォアマン アメリカ合衆国46260インディアナ州イン ディアナポリス、バターナット・コート 8932番
(31) 優先権主張番号	0 7 5 1 9 8	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(32) 優先日	1993年6月10日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

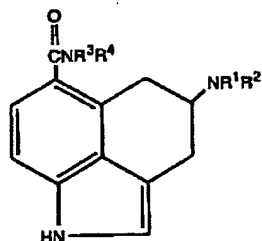
(54) 【発明の名称】 テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミドを活性成分とする嘔吐防止剤および性的機能不全治療剤

(57) 【要約】

【目的】 新しい嘔吐防止剤および性的機能不全治療剤を提供する。

【構成】 式：

【化1】



[R¹は水素、C₁～C₄アルキルまたはアリルを表す。  
R²は水素、C₁～C₄アルキルまたはアリルを表す。R³  
とR⁴はそれぞれ独立に水素、C₁～C₄アルキル、フェ  
ニル基で置換されているC₁～C₄アルキルまたはフェニ  
ルを表すか、もしくはR³とR⁴が一体となってそれらが  
結合している窒素原子と共にC₃～C₆複素環を形成す  
る。] で示される化合物またはその医薬的に許容し得る

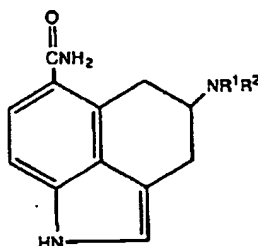
酸付加塩を活性成分とする嘔吐防止剤または性的機能不  
全治療剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】

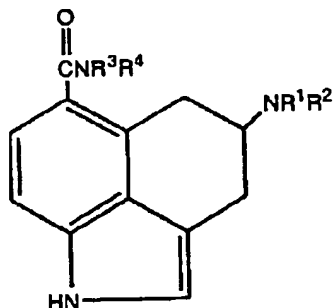


【R¹は水素、C₁～C₄アルキルまたはアリルを表す。R²は水素、C₁～C₄アルキルまたはアリルを表す。】  
 で示される化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩を活性成分とする哺乳動物用の嘔吐防止剤または性的機能不全治療剤。

【請求項2】 使用する化合物が(±)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミド、(-)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミド、(+)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミドまたはそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩である請求項1の嘔吐防止剤または性的機能不全治療剤。

【請求項3】 式：

【化2】



【R¹は水素、C₁～C₄アルキルまたはアリルを表す。R²は水素、C₁～C₄アルキルまたはアリルを表す。R³とR⁴はそれぞれ独立に水素、C₁～C₄アルキル、フェニル基で置換されているC₁～C₄アルキルまたはフェニルを表すか、もしくはR³とR⁴が一体となってそれらが結合している窒素原子と共にC₃～C₅複素環を形成する。ただしR³とR⁴の一方のみが水素を表し得るものとし、その場合、R³とR⁴の他方は水素以外を表さなければならないものとする。】  
 で示される化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩を活性成分とする哺乳動物用の嘔吐防止剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機

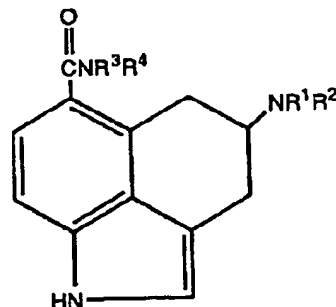
2

能不全を治療する方法と、そのような方法に適した医薬製剤に関する。

【0002】哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機能不全を治療することができる化合物を開発するための研究が数年にわたって盛んに行われてきた。例えばバスピロン(buspirone)、8-ヒドロキシジプロピルアミノテトラリン、ヨヒムビン(yohimbine)、スコポラミン(scopolamine)および様々なセロトニン-3拮抗薬はいずれも嘔吐の防止について評価されている。しかし現在までのところ  
 10 そのような化合物は、使用者の安全性、不十分な効力、望ましくない副作用の存在および広範な抗嘔吐活性スペクトルの欠如を含む様々な理由から、抗嘔吐剤として不十分であることがわかっている。さらにブロモクリプチン(bromocriptine)、ヨヒムビン、パブロピオン(bupropion)、ナルトレキシオン(naltrexone)、メチルセルジド(methylsergide)、バスピロン(buspirone)およびゴナドトロピン放出ホルモンはいずれも性的機能不全の治療について評価されている。しかし、やはり現在までのところ、これらの化合物は上述した理由の多くによって性的機能不全を治療するには不十分であることがわかっている。

【0003】本発明の目的は、哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機能不全を治療するための新しい方法であって、一般式：

【化3】



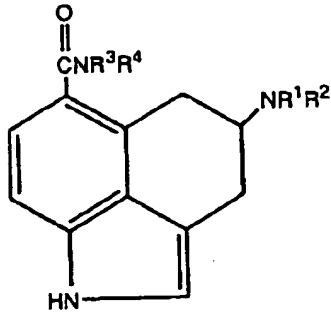
で示されるいくつかのテトラヒドロベンズ[c,d]インドール類から選択される化合物を投与することからなる方法を提供することである。本発明の方法で使用されるテトラヒドロベンズ[c,d]インドールは最低限の副作用しか伴わない安全でスペクトルの広い嘔吐防止法および性的機能不全治療法を提供するものと考えられる。したがって本発明の方法は性的機能不全の治療および嘔吐の防止について過去に試験された化合物に認められる欠陥の多くを回避するものと考えられる。

【0004】本発明は哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機能不全を治療するための新しい方法を提供するので、そのような新しい方法に適した医薬製剤が必要である。したがって本発明のもう1つの目的は本発明方法での使用に適した医薬製剤を提供することである。

【0005】本発明の目的には一般式：

3

【化4】



で示されるいくつかのテトラヒドロベンズ [c d] インドールを使用する。このような化合物は後述のように当該技術分野で知られており、様々な用途を持つことがわかってい

【0006】フラウ(Plough)の米国特許第4576959号は、本発明で使用される1級アミノカルボキサミド(すなわちR³とR⁴が共に水素である化合物)が中枢セロトニン拮抗薬であることを開示している。したがってこれら化合物が鬱病、肥満症、アルコール中毒症、喫煙および老人性痴呆症を治療する際に有用であることが示されている。実際にフラウの特許に開示されている化合物の1つ、(±)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミドは現在、ヒトの鬱病を治療する際の使用について臨床試験を受けている。

【0007】リーンダー(Leander)の米国特許第4745126号は、上述のフラウの特許に開示されている1級アミノカルボキサミド化合物が不安の治療にも有用であることを開示している。実際にリーンダーの特許に開示されている化合物の1つ、すなわち上述の6-カルボキサミド化合物は現在、ヒトの不安を治療する際の使用についても臨床試験を受けている。

【0008】最後に欧州特許出願第392768号は、本発明で使用される置換されたアミノカルボキサミド化合物(すなわちR³および/またはR⁴が水素以外を表す化合物)が、身体中のセロトニン機能の増進を必要とする状態の治療に有用であることを開示している。そのような状態には鬱病、不安、アルコール中毒症、肥満症、喫煙、性的機能不全および老人性痴呆症が含まれるとさ

【0009】本発明の方法で使用される1級アミノカルボキサミド化合物はこれまでに哺乳動物の嘔吐および性的機能不全の治療に有用であると開示されたことがない。さらに本発明の方法で使用される置換されたアミノカルボキサミド化合物はこれまでに嘔吐の防止に有用であると開示されたことがない。これら化合物の上述の既知の活性は本発明の方法を示唆するものではない。したがって本発明の目的は、いくつかの既知のテトラヒドロベンズ [c d] インドール類について新しい薬学的

4

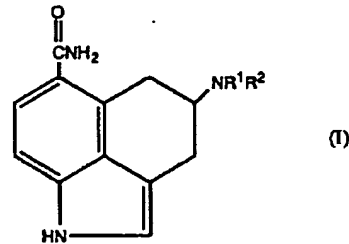
用途とそれに適した製剤を提供することがである。

【0010】本発明のその他の目的、特徴および利点は特許請求の範囲と以下の説明から明らかになるであろう。

【0011】上述のように、本発明は哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機能不全を治療する方法であって、式(I):

【化5】

10

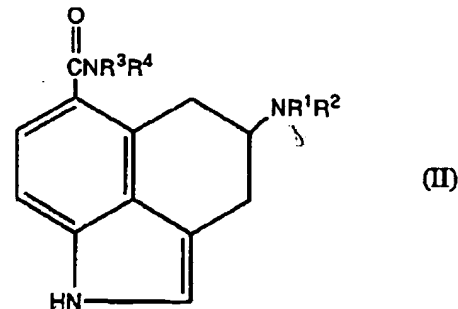


[R¹は水素、C₁~C₄アルキルまたはアリルを表す。R²は水素、C₁~C₄アルキルまたはアリルを表す。]で示される化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩の有効量を嘔吐または性的機能不全を感じやすい哺乳動物もしくは嘔吐または性的機能不全に苦しんでいる哺乳動物に投与することからなる方法を提供する。

【0012】また本発明は哺乳動物の嘔吐を防止する方法であって、式(II):

【化6】

30



[R¹は水素、C₁~C₄アルキルまたはアリルを表す。R²は水素、C₁~C₄アルキルまたはアリルを表す。R³とR⁴はそれぞれ独立に水素、C₁~C₄アルキル、フェニル基で置換されているC₁~C₄アルキルまたはフェニルを表すか、もしくはR³とR⁴が一体となってそれらが結合している窒素原子と共にC₃~C₆複素環を形成する。ただしR³とR⁴の一方のみが水素を表し得るものとし、その場合、R³とR⁴の他方は水素以外を表さなければならないものとする。]で示される化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩の有効量を嘔吐を感じやすい哺乳動物もしくは嘔吐に苦しんでいる哺乳動物に投与することからなる方法をも提供する。

【0013】最後に、本発明は哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機能不全を治療するための新しい方法を提供するので、そのような方法に適した医薬製剤が必要とされ

る。したがって、本発明は嘔吐の防止および性的機能不全の治療に有用な医薬製剤であって、式(I)または式(1)で示される化合物もしくはその医薬的に許容し得る酸付加塩を、そのための1またはそれ以上の医薬的に許容し得る担体、希釈剤もしくは賦形剤と共に含有する医薬製剤をも提供する。

【0014】本明細書において、「C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル」という用語は1ないし4炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を表す。代表的なC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルなどが含まれる。「C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>複素環」という用語にはピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどが含まれる。

【0015】式(I)および(II)で示される化合物はいずれも本明細書に記載する嘔吐および性的機能不全の治療法に有用であると考えられるが、そのような用途には式(I)および(II)で示される化合物のいくつかがとりわけ好ましい。式(I)および(II)において好ましいR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は共にC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(とりわけn-プロピル)であり、式(II)において好ましいR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は共にメチルであるか、あるいはR<sup>3</sup>がメチルであり、かつ、R<sup>4</sup>が水素である。本発明のその他の好ましい側面については後述する。

【0016】式(I)および(II)で示される化合物の医薬的に許容し得る酸付加塩も、本発明の嘔吐防止法および性的機能不全治療法において有用である。したがってそのような塩も本発明の方法の範囲に包含される。

【0017】「医薬的に許容し得る酸付加塩」という用語は、本明細書では、生きている生物に対して実質上非毒性な式(I)および(II)で示される化合物の酸付加塩を意味する。代表的な医薬的に許容し得る酸付加塩には、式(I)または(II)で示される化合物の遊離塩基体と医薬的に許容し得る無機酸または有機酸との反応によって調製される塩が含まれる。そのような塩を形成させるために一般に使用される医薬的に許容し得る無機酸または有機酸には、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸およびリン酸などの無機酸と、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、馬尿酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸、および関連する無機酸および有機酸が含まれる。したがって医薬的に許容し得る塩には硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、酢酸塩、硝酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソラク酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシ-

1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルラク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β-ヒドロキシラク酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マンデル酸塩、馬尿酸塩などの塩が含まれる。本発明の方法での使用にとって好ましい医薬的に許容し得る酸付加塩は馬尿酸塩である。そのような塩とそれを調製する方法は欧州特許出願第44852号に開示されており、その内容は参考文献として本明細書の一部を構成する。

【0018】本発明の方法で使用される化合物はテトラヒドロベンズ[c d]インドール環の4位にある炭素原子に不斉中心を持っている。したがってこれらの化合物はラセミ混合物あるいは個々の立体異性体として存在することができる。いずれの形態の化合物も本発明の方法での使用が予期される。

【0019】以下に本発明での使用に適した代表的化合物を列挙する。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・シュウ酸塩。(+) -4-アミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・マレイン酸塩。(-)-4-(メチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・ギ酸塩。(-)-4-(ジエチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド。(+) -4-(ジメチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・シュウ酸塩。(+) -4-(エチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・リン酸塩。(±)-4-アミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・塩酸塩。(±)-4-(n-プロピルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・シュウ酸塩。(±)-4-(メチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・トルエンスルホン酸塩。(-)-4-アミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド。(+) -4-(メチルエチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・硫酸塩。(-)-4-(ジエチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド。(-)-4-アミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・プロピオン酸塩。(+) -4-(ジメチルアミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(ジエチルアミノ)-1,

7

3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩。(±)-4-アミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(エチル-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・コハク酸塩。(±)-4-(メチル-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(ジメチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・硫酸塩。(±)-4-アミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・マレイン酸塩。(±)-4-(ジエチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・馬尿酸塩。(±)-4-(ジメチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・酢酸塩。(±)-4-アミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・コハク酸塩。(±)-4-(ジメチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・クエン酸塩。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・臭化水素酸塩。(±)-4-(エチル-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・安息香酸塩。(±)-4-(メチル-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・フタル酸塩。(±)-4-(メチルエチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(メチルアリルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・メシラート。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・マレイン酸塩。(±)-4-(ジアリルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・コハク酸塩。(±)-4-アミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・フマル酸塩。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(ジエチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・酢酸塩。(±)-4-(エチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-アミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ

8

ベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(メチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・臭化水素酸塩。(±)-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-4-(メチルエチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩。(±)-4-(アリルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド・マロン酸塩。(±)-4-(ジエチルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-N,N-ジメチル-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-N-メチル-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。(±)-N,N-ジエチル-4-(ジ-n-プロピルアミノ)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [c d] インドール-6-カルボキサミド。

【0020】上述のように、本発明の方法で使用する化合物は既知である。例えば式(I)で示される化合物を製造する方法は米国特許第4576959号および同第4745126号に、式(II)で示される化合物を製造する方法は米国特許第5204340号に開示されている。式(I)および(II)で示される化合物、とりわけそのような化合物の立体異性体を製造するのに好ましい方法は、米国特許出願第07/799924号(特許証発行料金納付済)と対応する欧州特許出願EP444851に開示されている。これらの特許と特許出願の内容はすべて参考文献として本明細書の一部を構成する。

【0021】本発明は哺乳動物の嘔吐を防止し、性的機能不全を治療する方法を提供する。そのような活性を下記の試験系で立証した。

【0022】嘔吐：混血株の成体の雌猫を入手して、試験期間を除いて食物と水を自由に摂取させるように飼育した。クランプトン(Crampton)らがAviat. Space Environ. Med., 56, 462-465(1985)に記述しているような運動装置上で30分間の回転(0.28Hz, 17rpm)に対する応答として5回の試験で最低2回の嘔吐症状の発現に基づいて、これらの研究に使用する猫を選択した。この運動刺激に対する慣れを避けるために、1回の嘔吐応答試験を少なくとも2週間の間隔で行った。食塩水予備処理後の運動に対する基礎応答(レッチング(無理に吐こうとすること: retching)とボミッティング(嘔吐: vomiting)の出現回数)を試験化合物の評価の前後に決定した。対象には運動試験の30分前に0.1ml/kgの注射体積になる滅菌食塩水中の試験化合物が賦形剤を皮下注射した。試験の順序は食塩水、0.02、0.00

5、0.01、0.0075、0.0025mg/kgの試験化合物および食塩水とした。レッチング/ボミッティングに関する二項データ(binominal data)を反復測定のためのマクニウマー(McNewmar)の検定とコ克蘭(C\*

\*ochrane)のQ検定を用いて分析した。これらの試験の結果を表1に記載する。

【表1】

猫における運動嘔吐の抑制

処置*	試験化合物の投与量 (mg/kg)	嘔吐回数/試験回数	観測された試験対象 の行動の変化
食塩水	—	7/13	なし
試験化合物	0.0025	6/13	なし
試験化合物	0.005	5/13	なし
試験化合物	0.0075	1/13 <sup>b</sup>	なし
試験化合物	0.010	0/11 <sup>b</sup>	なし
試験化合物	0.020	0/11 <sup>b</sup>	なし
食塩水	—	13/13	なし

\*) 使用した試験化合物は(-)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミドである。

b) 対照群からの有意な相違(p<0.05)。

【0023】体重約460~650g(自由給餌体重の85~90%)の16羽の雄のホワイト・カルノー(White Carneaux)鳩からなる1群についても試験した。試験実施中を除いて水とカキ殻粗粉を自由に摂取させ、穀物ベースの飼料約20gを1日に1回与えた。飼育室を毎日午前6時から午後6時まで照明した。すべての試験を照明相の間に行った。これらの鳩にまずその飼育カゴ中でプリナ・ビジョン・チェッカーズ(Purina Pigeon Checkers)20gを与えた。5分後に鳩の体重を測定し、10または13mg/kgのシスプラチン(シスプラチン※

※11ジアミン二塩酸塩；シグマ・ケミカル・カンパニー、ミズーリ州セント・ルイス)を静脈内注射し、プレキシガラス観察カゴに入れた。45分後に賦形剤、0.08もしくは0.32mg/kgの試験化合物を筋肉内注射によって投与した。試験化合物を数滴の乳酸と共に蒸留水に溶解した。続いてレッチングとボミット(嘔吐:vomit)の回数について4.5時間観察した。ボミットとは液体もしくは固体物質の実際の排出であると見なし、レッチングとは物質の排出を伴わない嘔吐動作である見なした。それぞれの鳩を1回だけ使用し、4.5時間の観察期間後は直ちに解放した。このような試験の結果を表2に示す。

【表2】

シスプラチンが誘発する鳩における嘔吐の抑制

処置*	シスプラチン の投与量 (mg/kg)	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	鳩の数	レッチング数	ボミット数
賦形剤	10	—	4	2.0±0.73	4.8±1.59
試験化合物	10	0.08	4	3.25±1.65	3.0±1.22
試験化合物	10	0.32	4	0	0
賦形剤	13	—	2	1.5	6
試験化合物	13	0.32	2	0	0

\*) 使用した試験化合物は(-)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミドである。

【0024】嘔吐を誘発するためにシスプラチンの代わりにジトリルグアニジン(DTG)を用いて、体重約460~650g(自由給餌体重の85~90%)の20羽のホワイト・カルノー鳩からなる別の1群を試験した。試験実施中を除いて水とカキ殻粗粉を自由に摂取させ、穀物ベースの飼料(プリナ・ビジョン・チェッカーズ)約20gを1日に1回与えた。飼育室を毎日午前6時から午後6時まで照明した。すべての試験を照明相の間に行った。鳩にまずその飼育カゴ中でプリナ・ビジョン・チェ

ッカーズ20gを与えた。5分後に鳩の体重を測定し、様々な投与量の試験化合物を注射し、飼育カゴに戻した。試験化合物を数滴の乳酸と共に蒸留水に溶解した。すべての注射を胸筋内に1ml/kgの体積で与えた。15分後に、投与量5.6mg/kgのDTGを投与し、鳩をプレキシガラス観察カゴに入れた。1時間後に鳩を観察カゴから取り出し、飼育カゴに戻し、観察カゴの床を排出された食物の存在について調べた。この研究における従属変数は、排出された食物の証拠を示した各投与量の鳩の百分率であった。このような研究の結果を表3に示す。

【表3】

ジトリルグアニジンが誘発する鳩における嘔吐の抑制



11	12
試験化合物の投与量(mg/kg) <sup>a</sup>	鳩の嘔吐の百分率
0.01	100
0.02	75
0.04	50
0.08	25
0.16	0

<sup>a</sup>) 使用した試験化合物は(-)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミドである。

【0025】表1、2および3のデータは式(I)および(II)で示される化合物を用いて嘔吐を防止し得ることを立証している。本明細書において「嘔吐」という用語はボミッティング(胃内容物の実際の排出)、レッチング(物質の排出を伴わない嘔吐動作)およびそのような状態に伴う悪心を意味する。したがって式(I)および(II)で示される化合物を用いて刺激運動(運動嘔吐)と腫瘍細胞崩壊剤(例:シスプラチン)やその他の精神活性剤(例:キシラジン、鎮痛薬、麻酔剤およびドーパミン作用性剤)などの様々な化学的刺激に対する嘔吐応答を抑制することができる。

【0026】性的機能不全: チャールズ・リバー・ラボラトリーズ(ミシガン州ボルテージ)から購入した雄のスプラグ・ドーリー・ラットと卵巣切除したロング・エバンス・ラットをこの研究に用いた。10時から20時まで光を遮った温度制御された部屋ですべてのラットを飼育した。試験の約48時間前にプロピレングリコール中のエストロン400μgを皮下投与し、試験の約4時間前にプロピレングリコール中のプロゲステロン2.5mgを皮下投与することによって、試験雄ラットの性的相手として使用する卵巣切除ラットを性的受容状態にした。試験の4週間前に雄のラットの個別飼育を開始し、

フォアマン(Foreman)らがJ. Neural. Trans., 68, 153-170 \*

\* (1987)に既に公表している手法を用いて、6月齢から始めて12月齢で終わる2週間間隔で試験した。照明周期の暗相中の12時と17時の間に交配試験を行った。活動領域に受容性雌ラットを入れることによってそれぞれの行動試験を開始し、最初の射精後(postejaculatory)マウントの30分後かその直後に終了した。薬物溶液による処置の前に、雄ラットのそれぞれが同様の性行為を伴う少なくとも2回の連続した賦形剤試験を受けることを必要とした。各薬物試験後に追加の賦形剤試験を行った。基礎交配行動の自発的な変化に起因し得る薬物処置に伴う行動応答を排除する試みとして、その後の賦形剤処置に伴う行動応答の可逆性という規程を使用した。したがって薬物処置に対する根拠の確実な行動応答を、事前の対照応答から変化しないか、もしくはその後の賦形剤による対照試験で反転する応答であると任意に定めた。各動物に関する賦形剤処置と薬物処置に対する性的応答の統計学的比較をウィルコキソン(Wilcoxon)対標本検定を用いて行った。このような試験の結果を表4に示す。表4において、第1欄は各試験対象に投与した試験化合物の投与量を表す。第2欄と第3欄はそれぞれ試験した各投与量について射精潜伏期と射精に必要な総マウント数の対照からの変化百分率を表す。最後に第4欄と第5欄はそれぞれ試験した各投与量について交尾効率と交尾頻度の対照からの変化百分率を表す。

【表4】

ラットにおける性的機能不全の治療				
投与した試験化合物の投与量 <sup>a</sup> (μg/kg, 皮下)	対照からの変化百分率 射精潜伏期	対照からの変化百分率 射精に必要なマウント数	対照からの変化百分率 交尾効率 <sup>b</sup>	対照からの変化百分率 交尾頻度
0 (賦形剤対照)	+0.4±2.7	+20.5±8.4	+7.0±6.2	+23.4±9.1
1.0	-20.6±8.3 <sup>c</sup>	-7.2±10.3	+7.4±14.6	+11.8±9.4
10	-27.9±3.6 <sup>c</sup>	-20.9±7.8 <sup>c</sup>	+21.9±15.8	+9.9±9.0
100	-55.7±4.8 <sup>c</sup>	-34.1±6.5 <sup>c</sup>	+36.4±11.4 <sup>c</sup>	+62.2±17.7

<sup>a</sup>) 使用した試験化合物は(-)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c,d]インドール-6-カルボキサミドである。

<sup>b</sup>) 挿入数/総マウント数と定義する。

<sup>c</sup>) 対照からの有意な相違。

【0027】表4のデータは式(I)で示される化合物を用いて性的機能不全を治療し得ることを立証している。本明細書において「性的機能不全」という用語は雄哺乳

動物における勃起応答と、雄または雌哺乳動物における性的意欲および性的(喚起性およびオルガスム性)反射運動に関連するあらゆる障害を意味する。したがって式(I)で示される化合物を用いて勃起機能不全、射精の遅延および不感症を治療することができる。さらにこれらの化合物を用いて両性の哺乳動物の性的欲求を増大させることもできる。

【0028】上述のように、式(I)および(II)で示さ

れる化合物は生理学的に活性であり、それゆえに本発明の価値ある治療法に役立つ。これらの方法は、嘔吐の防止や性的機能不全の治療を必要としている哺乳動物(好ましくはヒト)に、式(I)で示される化合物(嘔吐および性的機能不全)または式(II)で示される化合物(嘔吐のみ)の1またはそれ以上を、所望の治療的または予防的介入を達成するに足る有効量で投与することからなる。これらの化合物は経口経路、直腸経路、経皮経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路または鼻孔内経路を含む様々な経路で投与することができる。経口および経皮投与が好ましい。どのような投与経路を選択するにしても、医薬科学の分野でよく知られている技術によって製造される医薬組成物を用いてそのような投与を達成する。

【0029】本発明の方法は予防的な方法での嘔吐の予防と性的機能不全の治療(すなわちそのような状態を感じやすい哺乳動物の嘔吐または性的機能不全をそのような状態が実際に起こるか再発する前に予防または治療するために式(I)および(II)で示される化合物を用いること)を包含する。そのような予防的投与法は、患者が運動嘔吐を感じやすく、通常はその患者が運動嘔吐発作を起こすであろう船、車または飛行機旅行をしようとしている場合、あるいは嘔吐を引き起こすことが知られている様々な化学的刺激(癌の化学療法と放射線療法、鎮痛剤、麻酔剤など)による治療を患者が受けようとしている場合、あるいは性的障害を引き起こすことが知られているベンゾジアゼピンなどの不安解消剤あるいは5-HT再取り込み阻害剤や三環系抗鬱剤などの抗鬱剤による治療を患者が受けようとしている場合、あるいは患者が過去に性的機能障害を経験しており、性的交渉を約束しようとしていて、そのような機能不全の発生の防止を望んでいる場合、あるいは患者(男性または女性)が性的意欲を増大させたいと願っている場合にとりわけ適切であり得る。

【0030】上述のように、本発明の方法では医薬組成物を使用する。これらの組成物を製造する場合、通常は、1またはそれ以上の活性成分を担体と混合するか、担体で希釈するか、カプセル、サシェ、紙または他の容器の形態になり得る担体に封入する。担体が希釈剤として機能する場合、その担体は活性成分のための賦形剤、添加剤または媒質として作用する固形物質、半固形物質または液体物質であり得る。したがってこれらの組成物は錠剤、丸剤、粉末、口中剤、サシェ、カシェー、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液剤、シロップ、液体媒質中あるいは固体のエアゾル剤、例えば10重量%までの活性化合物を含有する軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射可能溶液および滅菌封入粉末の形態を取ることができる。

【0031】適切な担体、賦形剤および希釈剤の例には乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニ

トール、澱粉、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、食塩溶液、シロップ、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油が含まれる。これらの製剤はさらに潤滑剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、甘味料または着香料を含有してもよい。当該技術分野でよく知られている手法を用いて、患者への投与後に迅速に、徐々に、あるいは遅延して活性成分が放出されるようにこれらの組成物を製剤化することができる。

【0032】これらの組成物は各剤が約5〜約500mg、より通常には約25〜約300mgの活性成分を含有するように、好ましくは単位剤形で製剤化する。「単位剤形」という用語はヒトやその他の哺乳動物対象への単位投与に適した物理的に区分された単位を意味し、各単位は所望の治療的または予防的効果が得られるように予め決定された量の活性物質を1またはそれ以上の適当な医薬的希釈剤、賦形剤または担体とともに含有する。

【0033】本発明の方法で使用する化合物は嘔吐の予防と性的機能不全の治療に関して広い投与量範囲にわたって有効である。したがって本明細書において「有効量」という用語は1日あたり約0.5〜約500mg/kg-体重の投与量範囲を意味する。成人の治療には1回投与または分割投与で約1〜約100mg/kgの範囲が好ましい。しかし実際に投与される化合物の量は処置すべき状態、投与する化合物の選択、予防的効果と治療的効果のいずれを望むか、選択した投与経路、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度を含む関連した状況に照らして医師が決定するであろうことと、それゆえに上述の投与量範囲が決して本発明の限定を意図するものでないことは理解されるであろう。

【0034】次の製剤例では式(I)または(II)で示される化合物のいずれを活性成分として使用してもよい。この製剤例は単なる例示であって、決して本発明の範囲の限定を意図するものではない。

#### 【0035】実施例1

次に成分を用いて嘔吐の防止に適した硬ゼラチンカプセル剤を製造する：(+)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキسامド・馬尿酸塩250mg/カプセル；乾燥澱粉200mg/カプセル；ステアリン酸マグネシウム10mg/カプセル。上記の成分を混合し、460mgづつ硬ゼラチンカプセルに封入する。

#### 【0036】実施例2

次の成分を用いて嘔吐の防止に適した錠剤を製造する：(±)-N-メチル-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキسامド・塩酸塩250mg/錠剤；微結晶性セルロース40

15

0mg/錠剤；二酸化ケイ素10mg/錠剤；ステアリン酸5mg/錠剤。上記の成分を配合し、それぞれ665mgの錠剤に圧縮成型する。

#### 【0037】実施例3

次の成分を含有する性的機能不全の治療に適したエアゾル溶液を製造する：(+)4-ジエチルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド0.25g；エタノール29.75g；プロペラント22(クロロジフルオロメタン)70.00g。活性化合物をエタノールと混合し、その混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。次に必要量をステンレス鋼容器に入れ、プロペラントの残りで希釈する。次にバルブユニットを容器に装着する。

#### 【0038】実施例4

性的機能不全の治療に適した錠剤であって、それぞれが60mgの活性成分を含有するものを次のように製造する。(+)4-ジエチルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド60mg；澱粉45mg；微結晶性セルロース35mg；ポリビニルピロリドン(10%の水溶液として)4mg；カルボキシメチルデンプンナトリウム4.5mg；ステアリン酸マグネシウム0.5mg；タルク1mg(合計150mg)。活性成分、澱粉およびセルロースを45番メッシュ(U. S.)のふるいに通し、十分に混合する。得られた粉末をポリビニルピロリドンの溶液と混合した後、それを14番メッシュ(U. S.)のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50～60℃で乾燥し、18番メッシュ(U. S.)のふるいに通す。次に予め60番メッシュ(U. S.)のふるいを通しておいたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを上記の顆粒に加え、混合した後、錠剤機で圧縮してそれぞれ150mgの錠剤を得る。

#### 【0039】実施例5

それぞれが80mgの薬物を含有する嘔吐の防止に適したカプセル剤を次のように製造する。(±)-N-メチル-4-ジエチルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・馬尿酸塩80mg；澱粉59mg；微結晶性セルロース59mg；ス

16

テアリン酸マグネシウム2mg(合計200mg)。活性成分、セルロース、澱粉およびステアリン酸マグネシウムを配合し、45番メッシュ(U. S.)のふるいに通し、200mgづつ硬ゼラチンカプセルに封入する。

#### 【0040】実施例6

それぞれが225mgの活性成分を含有する性的機能不全の治療に適した坐剤を次のように製造する。(±)-4-ジアリルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド225mg；飽和脂肪酸グリセリド2000mgになる量。活性成分を60番メッシュ(U. S.)のふるいに通し、予め必要最小限の熱量で融解しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次にその混合物を名目2g容量の坐剤型に注ぎ、冷却する。

#### 【0041】実施例7

5mlの投与量につき50mgの薬物を含有する嘔吐の防止に適した懸濁剤を次のように製造する。(±)-N,N-ジエチル-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド50mg；カルボキシメチルセルロースナトリウム50mg；シロップ1.25ml；安息香酸溶液0.10ml；着色料適量；着色料適量；精製水5mlになる量。薬物を45番メッシュ(U. S.)のふるいに通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液、着色料および着色料を水の一部で希釈し、攪拌しながら加える。次に充分量の水を加えて所望の体積にする。

#### 【0042】実施例8

それぞれ150mgの薬物を含有する性的機能不全の治療に適したカプセル剤を次のように製造する。(±)-4-ジプロピルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロベンズ[c d]インドール-6-カルボキサミド・馬尿酸塩150mg；澱粉164mg；微結晶性セルロース164mg；ステアリン酸マグネシウム22mg(合計500mg)。活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを配合し、45番メッシュ(U. S.)のふるいに通し、500mgづつ硬ゼラチンカプセルに封入する。

フロントページの続き

(72)発明者 ジェイ・デイビッド・リーナダー  
アメリカ合衆国46260インディアナ州イン  
ディアナポリス、グロートン・レイン8127  
番